

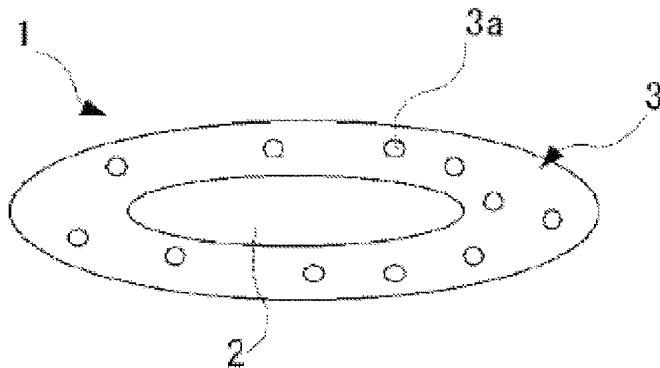
SOLID PREPARATION FOR INTERNAL USE

Publication number: JP2002154949
Publication date: 2002-05-28
Inventor: OGASAWARA SHIGEO
Applicant: LION CORP
Classification:
- international: A61K9/28; A61K9/28; (IPC1-7): A61K9/28
- European:
Application number: JP20000356529 20001122
Priority number(s): JP20000356529 20001122

[Report a data error here](#)

Abstract of JP2002154949

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a solid preparation for internal use containing a physiologically active ingredient whose taste and/or smell can surely be ameliorated, takable in an easy-to-swallow condition on lightly chewing it, therefore especially useful as a pharmaceutical preparation for internal use, a health food, supplement, nutritional preparation or the like in the form of a solid preparation, each containing a physiologically active ingredient with unpleasant taste and/or smell in particular. **SOLUTION:** This solid preparation 1 for internal use is characterized by comprising an inner layer 2 consisting of a gel-like or liquid composition containing taste- and/or smell-ameliorating ingredient(s) and an outer layer 3 consisting of a solid composition containing a physiologically active ingredient 3a.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

XP-002424560

(C) WPI / Thomson

AN - 2001-387146 [41]

AP - JP19990304120 19991026

PR - JP19990304120 19991026

TI - Internally administered liquid agent capsule for internal use agent such as nutritive/medical agent and health food for preventing health problem, comprises film breaking unit

IW - INTERNAL ADMINISTER LIQUID AGENT CAPSULE NUTRIENT MEDICAL HEALTH FOOD PREVENT PROBLEM COMPRISE FILM BREAK UNIT

IN - NAKAJIMA T

PA - (IDEM) IDEMITSU PETROCHEM CO LTD

PN - JP2001122770 A 20010508 DW200141

PD - 2001-05-08

IC - A61K9/48; A23L1/00; A23P1/04; A61J3/07; A61K31/20

DC - B05 B07

- P33

AB - NOVELTY :

An internally administered liquid agent containing capsule comprising a film breaking unit, is new.

- USE :

For internal use agent (such as nutritive agent, health food and medical agent) for preventing health problem and for treating pets such as dog and cat.

- ADVANTAGE :

The capsule has excellent storage stabilities and internal use agent administration property, without the need for cutting implements such as knives and scissors for film breaking but by just screwing the overhanging unit. The capsule skin layer can be disintegrated and solubilized in the living body, as the capsule is made up of edible material. The capsule is safe for use. The capsule can be administered easily without producing any odd feeling to children and animal, as a flavoring agent is incorporated in the capsule skin layer or active ingredient.

- DESCRIPTION OF DRAWINGS :

The figure shows the shape of liquid internal use agent capsule.

1 : Liquid internal use agent capsule

2 : Capsule

3 : Overhanging unit

4 : Film breaking unit

5 : Liquid internal use agent

6 : Capsule skin layer

- PHARMACEUTICALS :

Preferred Capsule: The film breaking unit of the capsule is formed as an overhanging unit.

Preferred Active Ingredient: The liquid internal use agent contains a highly unsaturated fatty acid.

Preferred Component: The capsule skin layer is made up of an edible

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-154949

(P2002-154949A)

(43) 公開日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(51) Int.Cl.⁷

A 61 K 9/28

識別記号

F I

A 61 K 9/28

テ-マコ-ト(参考)

4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2000-356529(P2000-356529)

(22) 出願日 平成12年11月22日 (2000.11.22)

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 小笠原 桂男

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74) 代理人 100079304

弁理士 小島 隆司 (外2名)

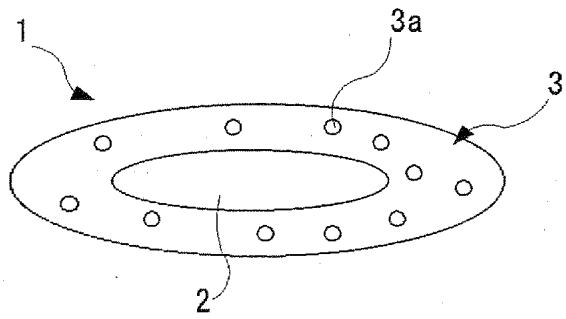
Fターム(参考) 4C076 AA40 AA41 BB01 FF52

(54) 【発明の名称】 内服用固形製剤

(57) 【要約】

【解決手段】 嬌味成分及び/又は嬌臭成分を含有する
ゲル状組成物又は液体状組成物からなる内層2と、生理
活性成分3aを含有する固体状組成物からなる外層3と
を備えたことを特徴とする内服用固形製剤1。

【効果】 本発明によれば、生理活性成分を含有する
固形製剤を、生理活性成分の味、香りを確実に嬌味、
嬌臭することができ、且つ軽い咀嚼により、服用したり、
嚥下のしやすい状態で服用することが可能である。従つて、
本発明の内服用固形製剤は、特に不快な味や香りを
有する生理活性成分を含有する内服医薬製剤、固形製剤
状の健康食品、補助食品、栄養剤等として、特に有用である。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 嬌味成分及び／又は嬌臭成分を含有するゲル状組成物又は液体状組成物からなる内層と、生理活性成分を含有する固体状組成物からなる外層とを備えたことを特徴とする内服用固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品等を服用する際の不快な味や香りを改善し、咀嚼が可能で使用性も良好な内服用固形製剤に関し、特に不快な味や香りを有する生理活性成分が含有されていても容易に服用できる内服用固形製剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】生理活性成分を内服する場合、生理活性成分特有の不快な味や香りが服用性を悪くする場合が少なくない。例えば苦味、酸味、渋味等の不快な味を有する生理活性成分が配合されていたり、不快な香りを有する生理活性成分が配合されている場合、水の摂取が容易でない場所で服用する場合には、水がないことを余儀なくされるため、著しく服用性が悪くなったり、小児においては投薬を拒否したりするなどの問題がある。

【0003】従来、内服用の固形製剤は、例えば生理活性成分と賦形剤とを予め混合あるいは適当な造粒をするなどした後、顆粒剤としたり、更に、結合剤、崩壊剤、崩壊助剤、賦形剤、滑沢剤等を加えて顆粒剤としたり、これを硬カプセルに充填したり、更に、顆粒状とした後に、圧縮成形して、錠剤としているが、上記のような不快な味や香りの有する活性成分を含む製剤の場合、服用性や小児への確実な投薬を確保できるように、その携帯性等を損なうことなく、旨好性を向上させた製剤することが強く望まれている。

【0004】これらの要請に対し、例えば特公昭64-5004号、特開昭63-301815号、特開昭61-152623号公報等には、生理活性成分の表面を被覆し、口中での生理活性成分の溶出を抑制して不快な味を低減する方法が提案されている。しかしながら、これらの提案の場合、生体内での活性成分の放出がばらつくこともあり、緻密な溶出性能を必要とする製剤に応用するには問題があったり、これらの方針により製剤を調製するには煩雑な工程を必要としたり、有機溶剤を使用しなければならない等の問題があった。

【0005】また、硫酸マグネシウムの添加によるマスキングをする方法（特開平2-25428号公報等）も提案されているが、その効果は、少量では必ずしも充分な嬌味効果を期待できるものではない。また、特開昭61-69729号公報には、活性成分を包接する方法が提案されているが、活性成分の配合量が多い場合については、活性成分に対して、更に大量のホスト成分となるシクロデキストリンが必要となり、このことは、製剤の

合計量を増加させ、服用性を悪化させることにつながる。更に、この提案の場合、包接された活性成分の溶出速度が遅延するなど、根本的な問題点も残されており、特に速効性を要求されるような活性成分については重大な問題があると考えられる。

【0006】ところで、生理活性成分は口中では不快な味や香りを感じさせないような上記のような方法があるが、この場合、嬌味や嬌臭作用は不快な味や不快な香りに先んじて作用することが必要であり、上記の方法では、不充分であった。

【0007】特に咀嚼製剤等のように、口腔中での崩壊性が早い製剤については、活性成分の味が直接口中に広がってしまうので、例えば活性成分が苦味を有するものであれば、活性成分の苦味を弱めるために、甘味剤を配合することが行われていた。しかしながら、このような方法によって不快な味を感じさせないようにする場合、従来の方法では、不快な味の生理活性成分と甘味成分とが別の系にあったり、不快な味の生理活性成分と甘味成分との溶解挙動、特に溶解速度が異なったりするために、充分な嬌味効果を発揮できないことがあり、特に不快な味や香りを有する生理活性成分の溶解速度が嬌味や嬌臭効果を有する成分より速い場合には、充分な嬌味、嬌臭効果が発揮できなかった。

【0008】また、上記方法の場合、甘味剤としては、白糖が最も汎用されているが、その他にもマンニトール、果糖等の糖類やグリチルリチン酸ジカリウム、合成甘味料としてサッカリンやサッカリンナトリウム、アスパルテーム等が配合されている。しかしながら、白糖、マンニトール、果糖、キシリット、ブドウ糖等を使用した場合、增量しても嬌味、嬌臭効果が不充分である場合があり、一方、アスパルテーム、グリチルリチン酸ジカリウム、サッカリン及びサッカリンナトリウム等の場合、增量すると、逆に苦味を増加させてしまうこともあった。

【0009】以上述べたように、上記方法は、いずれも不快な味、香りを有する生理活性成分と該生理活性成分による不快な味、香りを矯正する成分との口中の溶解速度や知覚速度を適切に設定することなく考案されたものであり、確実な嬌味、嬌臭効果が得られるものではなかった。

【0010】本発明は上記の事情に鑑みなされたもので、煩雑な工程を踏むことなく、口中での不快な感触を低減することができ、服用時に確実な嬌味、嬌臭効果を発揮することができ、使用性に優れた内服用固形製剤を提供することを目的とする。

【0011】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため、鋭意検討した結果、不快な味や香りを有する生理活性成分と、該成分による不快な味、香りを矯正する成分（矯正成分）とを、

同一系内（製剤中）に包括するに際し、矯正成分を液体状又はゲル状に調製した組成物に含有させて製剤の内層側に配し、その外側を生理活性成分を含有する固体状組成物によって被覆して内服用固形製剤とすると、該製剤を口中で咀嚼したときに、不快な味あるいは香りを有する生理活性成分よりも、液体状あるいはゲル状に調製された組成物に含有された矯正成分の方がより早期に口中に放出されて、不快な味や香りの感受性を著しく低下させることができることを見出し、本発明をなすに至った。

【0012】即ち、本発明は、矯味成分及び／又は矯臭成分を含有するゲル状組成物又は液体状組成物からなる内層と、生理活性成分を含有する固体状組成物からなる外層とを備えたことを特徴とする内服用固形製剤を提供する。

【0013】以下、本発明をより詳細に説明すると、本発明の内服用固形製剤は、図1に模式的に示した製剤1のように、矯味成分、矯臭成分を含有する液体状又はゲル状組成物からなる内層2と、生理活性成分3aを含有する固体状組成物からなる外層3とを備えたものである。ここで、本発明の矯味成分、矯臭成分は、不快な味や香りを矯正する成分であり、このような成分としては、例えば甘味、酸味、旨味等を持つ成分、味覚のレセプターに作用する成分などを挙げることができ、これらの味、作用を有する成分を併用することもできる。

【0014】甘味を持つ成分（甘味剤）としては、例えば白糖、果糖、ブドウ糖、乳糖、還元麦芽糖等の糖類、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテームなどの他、例えば天然物として、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸二カリウム、アマルティー等、糖アルコールとして、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、エリスリトール等が挙げられる。

【0015】酸味を持つ成分（酸味剤）としては、例えばアスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸等が挙げられ、旨味を持つ成分（旨み剤）としては、例えばイノシン酸、グルタミン酸ナトリウム等が挙げられる。また、味覚のレセプターに作用して苦味をマスキングする成分としては、例えば酵素分解レシチン等が挙げられる。

【0016】本発明において、上記成分は、1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせて使用することができ、その配合量は、特に制限されるものではないが、通常、製剤全体に対して0.1～40%（質量%、以下同様）、好ましくは0.1～25%、より好ましくは0.15～1.5%とすると、好適である。配合量が多すぎると他の成分の配合量が制限されて製剤設計上の制限が生じたり、矯味成分、矯臭成分自体の味が強くなりすぎる場合があり、少なすぎると充分な矯味、矯臭効果が得られ難い場合がある。

【0017】本発明の生理活性成分としては、内服薬に

薬物として配合される生理活性成分、健康食品、補助食品、栄養剤等に添加される生理活性成分などを挙げることができ、本発明の場合、これらの中でも特に不快な味や香りを有する成分に対して有用である。このような生理活性成分としては、具体的には、薬物として、例えばフルスルチアミン、塩酸ラニチジン、シメチジン、ナプロキセン、ジクロフェナックナトリウム、ピロキシカム、ファモチジン、アズレン、インドメタシン、サリチル酸、アスピリン、ケトプロフェン、イブプロフェン、硝酸イソソルバイド、リン酸ジヒドロコデイン、エフェドリン、塩酸エフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、マレイン酸クロルフェニラミン、アセトアミノフェン、テオフィリン、カフェイン、無水カフェイン、セファレキシン、アンビシリン、スルフィキサゾール、スクラルファート、チアミン及びその塩類、リボフラビンやアスコルビン酸等の各種ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類、ペプタイドやタンパク質（例えば、インスリン、バゾプレッシン、インターフェロン、ウロキナーゼ、セラチオペプチダーゼ、ソマトスタチン）などが挙げられる。

【0018】また、食品等に添加される生理活性成分として、例えばビタミンB₁₂、葉酸、パントテン酸カルシウム、塩化カリウム、蠣殻末、ナイアシンアミド、ビオチン、海藻粉末、ニコチン酸アミド、シアノコバラミン、沈降炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ビール酵母の他、春菊、ふきのとう、しめじ、ほうれん草由來の植物繊維などが挙げられる。

【0019】本発明において、上記生理活性成分は、1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせて使用することができ、その配合量は、特に制限されるものではないが、通常、製剤全体に対して0.1～40%、好ましくは0.1～20%、より好ましくは0.1～15%とすると、好適である。配合量が多すぎると味や臭いを充分に矯正することが困難となる場合があり、少なすぎると充分な生理活性効果が得られ難い場合がある。

【0020】また、同様の理由により、上記矯味、矯臭成分の上記生理活性成分に対する配合量は、上記生理活性成分の水に対する溶解性や不快な味や臭いの程度により範囲が異なる。また、上記矯味、矯臭（矯正）成分の種類によっても異なり、例えば生理活性成分：サッカリン（塩）=1:0.0001～1:2、生理活性成分：アスパルテーム=1:0.0001～1:2、生理活性成分：キシリトール=1:0.05～1:200、生理活性成分：グリチルリチン酸ジカリウム=1:0.001～1:5、生理活性成分：（ソルビトール、エリスリトール、マンニトール）=1:0.1～1:500、生理活性成分：酵素分解レシチン=1:0.01～1:10程度が好適である。

【0021】本発明の製剤は、上述したように、上記矯味、矯臭成分を液体状又はゲル状組成物に含有させて内

層とし、上記生理活性成分を固体状組成物に含有させて外層とするものである。ここで、本発明に用いられる上記矯味、矯臭成分は、上記生理活性成分及びこれを含有する固体状組成物を溶解しない液に、分散あるいは溶解させ、必要に応じて、ゲル化させて、液体状組成物、ゲル状組成物として調製するものである。なお、上記矯味、矯臭成分を例え上記液に分散させる場合、上記矯味、矯臭成分は、そのまま使用することもできるが、粒子の大きさが比較的不揃いな成分の場合、例えターボミル（ターボ工業）、サンプルミル（フジパウダル）、ジェットミル（フロイント産業）等を使用して、上記矯味、矯臭成分を粉碎した後、粒子径が75μm以下の分画を集めて、上記液に分散させても好適である。上記液として、より具体的には、例え上記生理活性成分を含有し、固体状組成物となって外層を形成する組成物がゼラチンを外層基材として含有するものであれば、ヤシ油、ナタネ油、ユーカリ油、ラッカセイ油、ゴマ油、小麦胚芽油等の植物油などを使用することができ、この液中に上記矯味成分、矯臭成分を分散あるいは溶解させて液体状組成物等として用いることができる。

【0022】上記液体状又はゲル状組成物における上記矯味成分、矯臭成分の配合量は、特に制限されるものではないが、必要量の上記成分を製剤中に配合すること、製剤の適切な大きさなどを考慮すれば、通常、組成物全体に対して、0.1～50%、好ましくは0.1～40%、より好ましくは0.1～30%となるようにすると、好適である。

【0023】一方、上記生理活性成分を含有する固体状組成物は、例え適宜溶媒中で上記生理活性成分、外層基材等の配合成分を均一に分散、溶解させた後、上記生理活性成分を含有する液体状組成物、ゲル状組成物を包括させた状態で溶媒を除去、乾燥するなどして、外層を形成する固体状組成物とすることができます。ここで、上記外層基材としては、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルファー化デンプン等の水溶性高分子化合物あるいは水溶性高分子化合物等が挙げられる。なお、本発明において、好ましい外層の形態は、分散された上記生理活性成分粒子とそれを包含する外層基材マトリックス連続層である。

【0024】ここで、本発明の外層を調製する際に使用する上記生理活性成分は、その形状、粒子径等に特に制限はないが、口中で咀嚼したときの触感や生理活性成分の含量の均一性を確保するためには、不快な味や香りを有する生理活性成分の粒子径範囲（分画）は、生理活性成分の全粒子の80質量%以上、好ましくは90質量%以上、より好ましくは95質量%以上が、1～180μm程度であることが好ましく、更に好ましくは1～100μm、特に好ましくは1～75μmである。このような粒子径を有する粉体状の生理活性成分を用いて均一に

混合あるいは造粒することにより、外層中において更に好ましい分散状態とすることができます。粒子径が1μm未満の粒子の割合が多いと、取り扱いが難しく、再凝集や静電気による付着、飛散性等の問題が生じる場合がある。また、180μmを超える粒子の割合が多い場合、咀嚼した場合の不快な味や香りの矯正がされなかったり、触感が悪かったり、これの分散後の沈降等により含量の均一性を確保することが難しい場合がある。

【0025】本発明において、上記生理活性成分を造粒して使用する場合には、安定性を損なわない範囲で湿式法、乾式法のいずれの方法でも公知の方法で行うことができる。その代表的な方法としては、ロール圧縮による方法、噴霧造粒法、攪拌造粒法、転動造粒法等が挙げられる。

【0026】また、ニーダーやリボンミキサーにより生理活性成分と適切な添加剤を混合し、結合剤を添加した後に、練合し、乾燥・整粒して用いることもできる。また、この場合、振り子状のハンマーを装着した円盤を回転させる仕組みか、せん断力により粒子をすりつぶす仕組み又は高速で循環する気体の中で浮遊粒子どうしを高速で衝突させる仕組みのもので予め処理して使用すると更に好適である。この場合の市販されている機器としては、例えターボミル（ターボ工業）、サンプルミル（フジパウダル）、ジェットミル（フロイント産業）が挙げられる。

【0027】上記生理活性成分を含有する固体状組成物を調製する場合、生理活性成分を配合する方法は、特に制限されず、通常の混合によって行うことができる。例え、予め、上記外層基材を加熱あるいは溶媒を用いて溶液状とした後、上記生理活性成分を加えて、通常のプロペラ攪拌、ホモミキサーによる攪拌により分散する方法等を挙げることができる。

【0028】本発明の外層（固体状組成物）を調製するに際し、上記生理活性成分と共に、必要に応じて、セルロース及びその誘導体、デンプン及びその誘導体等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース（置換度5.3～77.5%）、メチルセルロース、ゼラチン、ビニルピロリドン、部分α化デンプン等の高分子化合物、色素・香料等を本発明の効果を妨げない範囲で適宜添加することができる。

【0029】なお、本発明の外層における上記生理活性成分の配合量は、味や香りの矯正の速度と強さにも関係するが、上記外層を形成する固体状組成物（溶媒等を使用した場合、溶媒除去、乾燥後）全体に対して、通常50%以下、好ましくは30%以下、更に好ましくは20%以下とすると、好適である。上記固体状組成物における配合量が多すぎると、充分な矯味、矯臭効果が得られ難い場合がある。なお、上記固体状組成物における下限は、外層を不必要に厚くすることなく、製剤中に必要量の生理活性成分を配合することを考慮すれば、通常、1

%以上程度とすると、好適である。

【0030】本発明の固形製剤を調製するに際し、上記矯味、矯臭成分を含有する液体状組成物、ゲル状組成物からなる内層の構成は、特に制限されるものではなく、例えば上記矯味、矯臭成分を含有する液体状組成物又はゲル状組成物をソフトカプセルの製造要領で、上記固体状組成物からなるカプセル（外層）に充填されたものとすることができる。また、常法により予め上記矯味、矯臭成分を含有する液体状組成物、ゲル状組成物を微小カプセルに充填したものを内層として配合して、適宜数の上記微小カプセルが上記固体状組成物からなるカプセル（外層）に充填されたものとして製造することもできる。この場合、微小カプセルを調製する際に、必要に応じて通常用いられている添加剤、例えば滑沢剤、増粘剤、コーティング剤、賦形剤、溶解助剤、可塑剤等を単独あるいは複数の種類を咀嚼時の破壊を妨げない範囲で自由に配合することが可能である。任意の添加剤としては具体的には、下記成分を挙げることができる。また、上記液体状組成物又はゲル状組成物に、上記矯味、矯臭成分、溶剤、分散媒など以外の適宜成分を、更に配合することもできる。なお、これらの添加剤、適宜成分についても、本発明の効果を妨げない範囲で適宜添加することができる。

【0031】滑沢剤：アラビアゴム、カカオ脂、カルナバロウ、含水二酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、流動パラフィン、結晶セルロース、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ゼラチン、乳糖、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸、ミツロウ、硬化ヒマシ油、タルク等。これらの滑沢剤の中で触感を良くするより好ましい滑沢剤としてはカカオ脂、ステアリルアルコール、硬化ヒマシ油、ミツロウ、タルク等が好ましい。特にタルク及び硬化ヒマシ油が好適である。

【0032】結合剤：ヒドロキシプロピルセルロース（置換度53.4～77.5%）、メチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、部分 α 化デンプン等

【0033】コーティング剤：グリセリン、流動パラフィン、シリコーン樹脂、ステアリン酸、ゼラチン、ソルビトール、トウモロコシ油、乳糖、ポリビニルアルコール、マクロゴール、メタクリル酸コポリマー、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム等

【0034】賦形剤：アラビアゴム、エチルセルロース、カオリン、カカオ脂、果糖、二酸化ケイ素、クエン酸又はその塩、結晶セルロース、ステアリン酸又はその塩、デキストラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム等

【0035】溶解補助剤：セルロース又はその誘導体、

デンプン又はその誘導体等

【0036】本発明の製剤において、上記内層と上記外層との比率は、特に制限されるものではないが、例えば、製剤が球形であれば、内層の平均直径としては、1～10mm程度、外層の平均層厚さとしては、0.3～3mm程度、内層：外層（質量比）=1：2～2：1程度が好適であり、また、製剤の大きさとしては、例えば直径1～15mm程度（球形）又は長径5～17mm、短径4～12mm程度（フットボール形）が好適である。

【0037】本発明の製剤は、内服用に使用されるものであり、その服用方法は、特に制限されず、通常の内服用固形製剤と同様に服用することができ、例えば咀嚼製剤であれば、口中に含んだ後、製剤を咀嚼すると、上記生理活性成分を含有する外層が破壊され、上記矯味成分、矯臭成分を含有する液体状組成物、ゲル状組成物が口中に浸出することによって、該液体状組成物、ゲル状組成物に含有された上記矯味成分、矯臭成分が口中に放出され、これが味覚の受容体をブロックしたり、マスキング剤として味、香りを矯正する。その後、この製剤を嚥下すれば、消化器内で上記外層を形成する基材などが消化され、薬剤等を含む粒子から薬物が溶出し、吸収される。

【0038】

【発明の効果】本発明によれば、生理活性成分を含有する固形製剤を、生理活性成分の味、香りを確実に矯味、矯臭することができ、且つ軽い咀嚼により、服用したり、嚥下のしやすい状態で服用することができる。従って、本発明の内服用固形製剤は、特に不快な味や香りを有する生理活性成分を含有する内服医薬製剤、固形製剤状の健康食品、補助食品、栄養剤等として、特に有用である。

【0039】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明をより具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

【0040】【実施例1及び比較例1】生理活性成分としてアセトアミノフェンを選択し、予め、目開き75 μ mの篩を通過させた。その20gを計量し、予めゼラチン130g、グリセリン70g、水100g、パラオキシ安息香酸エチル0.5gを、加熱して均一とした溶液に加えて、更に攪拌して、均一なゼラチン分散液を得た。一方、酵素分解レシチン100gとグリチルリチン酸ジカリウム0.4gを、小麦胚芽油200gにホモミキサーを用いて分散させて均一な溶液状の小麦胚芽油液とした。上記ゼラチン分散液を直径12mmのアルミ製のカプセル用の型に押し出し、次いで、小麦胚芽油液をノズルによって押し出して注入し、充填、冷却、乾燥して液状の小麦胚芽油液の充填されたゼラチンのゲル状外層を有する実施例1の固形製剤（ゲル状組成物）を得た。

た。この固形製剤1個あたりの組成を以下に示す。

ゼラチン	130mg	(外層)
グリセリン	70mg	(外層)
バラオキシ安息香酸エチル	0.5mg	(外層)
アセトアミノフェン	20mg	(生理活性成分)
酵素分解レシチン	50mg	(香味、矯臭成分)
グリチルリチン酸ジカリウム	0.5mg	(香味、矯臭成分)
小麦胚芽油	100mg	(内層)
合 計	371mg	

【0042】別に、実施例1において、 $75\mu\text{m}$ の篩を通過させたアセトアミノフェンを、上記ゼラチンの分散液に代えて、上記小麦胚芽油液に分散させた以外は、実施例1と同様に操作して、比較例1の固形製剤を調製した。実施例1及び比較例1の製剤を6人のパネラーが咀嚼し、咀嚼した後の口中での不快感を経時的に評価した。判定は以下の判定基準に従って判断した。

【0043】<判定基準>

- +: 苦味をかなり感じる
- ±: 苦味を僅かに感じる
- : 苦味は感じられない

【0044】

【表1】

パネル	咀嚼直後		咀嚼10秒後		咀嚼15秒後	
	実施例1	比較例1	実施例1	比較例1	実施例1	比較例1
1	-	±	-	+	-	+
2	-	±	-	±	-	+
3	-	+	-	+	±	+
4	-	±	-	±	-	+
5	-	-	-	+	-	+
6	-	±	-	+	-	+

【0045】上記表1の結果から認められるように、比較例1においては、咀嚼直後に既に苦味を感じているパネラーがいたが、実施例1では認められなかった。また、経時的な観点では、実施例1は咀嚼から内服を完了するまでの間、殆ど不快感を感じさせないことが推察される。

【0046】[実施例2及び比較例2] 生理活性成分としてカフェインを選択し、予め、目開き $75\mu\text{m}$ の篩を通過させた。その20gを計量し、予めゼラチン130g、グリセリン80g、水130g、バラオキシ安息香酸エチル0.5gを加熱して均一とした溶液に加えて、

更に攪拌し、均一なゼラチン分散液を得た。一方、アスパルテーム0.2gとグリチルリチン酸ジカリウム0.3gをヤシ油200gにホモミキサーを用いて分散させて均一な溶液状のヤシ油液とした。上記ゼラチン分散液を直径12mmのアルミ製のカプセル用の型に押し出し、次いで、ヤシ油液をノズルによって押し出して注入し、充填、冷却、乾燥して、液状の小麦胚芽油液の充填されたゼラチンのゲル状外層を有する実施例2の固形製剤(ゲル状組成物)を得た。この固形製剤1個あたりの組成を以下に示す。

【0047】

ゼラチン	130mg	(外層)
グリセリン	80mg	(外層)
バラオキシ安息香酸エチル	0.5mg	(外層)
カフェイン	20mg	(生理活性成分)
アスパルテーム	0.2mg	(香味、矯臭成分)
グリチルリチン酸ジカリウム	0.3mg	(香味、矯臭成分)
ヤシ油	100mg	(内層)
合 計	331mg	

【0048】別に、実施例2において、 $75\mu\text{m}$ の篩を通過させたカフェインを、上記ゼラチンの分散液に代えて、ヤシ油液に分散させた以外は、実施例2と同様に操作して、比較例2の固形製剤を調製した。実施例2及び比較例2の製剤を6人のパネラーが咀嚼し、咀嚼した後の口中での不快感を経時的に評価した。判定は以下の判定基準に従って判断した。

【0049】<判定基準>

- +: 苦味をかなり感じる
- ±: 苦味を僅かに感じる
- : 苦味は感じられない

【0050】

【表2】

パネル	咀嚼直後		咀嚼10秒後		咀嚼15秒後	
	実施例2	比較例2	実施例2	比較例2	実施例2	比較例2
1	—	—	—	+	—	+
2	—	±	—	+	—	+
3	—	+	—	+	±	+
4	—	—	—	±	—	+
5	—	—	—	+	—	+
6	—	±	—	±	—	+

【0051】表2の結果から認められるように、比較例2においては、咀嚼直後に既に苦味を感じているパネラーがいたが、実施例2では認められなかった。また、経時的な観点では、実施例2は、咀嚼から内服を完了するまでの間、殆ど不快感を感じさせないことが推察される。

【0052】[実施例3及び比較例3] 生理活性成分としてイブプロフェンを選択し、予め、目開き850μmの篩を通過させた。その50gを計量し、予めゼラチン150g、グリセリン80g、水150g、バラオキシ安息香酸エチル0.25g、バラオキシ安息香酸プロピル0.25g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油0.5gを加熱して均一とした溶液に加えて、更に攪拌して均一なゼラチン分散液を得た。一方、予め75μmの篩を

通過させたアスパルチーム0.2g及びキシリトール20gをゴマ油100gにホモミキサーを用いて分散させて均一な溶液状のゴマ油液とした。これをゼラチン

(2): グリセリン:水=1:0.5:1(重量比)の加熱溶液と共に、ナタネ油中に押し出して冷却し、エタノールで洗浄し、更に乾燥して直径約5mmの微小カプセルを得た。次に、先のゼラチンの分散液を直径1.2mmのアルミ製のカプセル用の型に押し出し、次いで、上記微小カプセルを2個入れて、冷却、乾燥してゼラチンのゲル状外層を有する実施例3の固形製剤(ゲル状組成物)を得た。この実施例3の製剤1個あたりの組成を以下に示す。

【0053】

ゼラチン	150mg	(外層)
グリセリン	80mg	(外層)
バラオキシ安息香酸エチル	0.25mg	(外層)
バラオキシ安息香酸プロピル	0.25mg	(外層)
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5mg	(外層)
イブプロフェン	50mg	(生理活性成分)
アスパルチーム	0.2mg	(矯味、矯臭成分)
キシリトール	20mg	(矯味、矯臭成分)
ゴマ油	50mg	(内層)
ゼラチン(2)	10mg	(内層)
合計	331mg	

【0054】別に、実施例3において、850μmの篩を通過させたイブプロフェンを、上記ゼラチン分散液に代えて、上記ゴマ油液に分散させた以外は、実施例3と同様に操作して比較例3の固形製剤を調製した。実施例3及び比較例3の固形製剤を6人のパネラーが咀嚼し、咀嚼した後の口中の不快感を経時的に評価した。判定は以下の判定基準に従って判断した。

【0055】<判定基準>

- + : 舌をさすような味をかなり感じる
- ± : 舌をさすような味を僅かに感じる
- : 舌をさすような味は感じられない

【0056】

【表3】

パネル	咀嚼直後		咀嚼10秒後		咀嚼15秒後	
	実施例3	比較例3	実施例3	比較例3	実施例3	比較例3
1	—	—	—	±	—	+
2	—	±	—	+	—	+
3	—	+	—	+	±	+
4	—	—	—	±	—	+
5	—	±	—	+	—	+
6	—	+	—	+	±	+

【0057】表3の結果より認められるように、比較例3においては、咀嚼直後に既に舌をさすような味を感じ

ているパネラーがいたが、実施例3では認められなかった。また、経時的な観点では、実施例3は咀嚼から内服

を完了するまでの間、殆ど不快感を感じさせないことが推察される。

【0058】[実施例4及び比較例4] 生理活性成分としてマレイン酸クロルフェニラミンを選択し、予め、目開き75μmの篩を通過させた。その2gを計量し、予めゼラチン130g、グリセリン70g、水100g、パラオキシ安息香酸エチル0.5gを加熱して均一とした溶液に加えて、更に攪拌して、均一なゼラチン分散液を得た。一方、エリスリトールを粉碎し、これを篩下して75μm以下の分画を100g、グリチルリチン酸ジ

ゼラチン	130 mg	(外層)
グリセリン	70 mg	(外層)
パラオキシ安息香酸エチル	0.5 mg	(外層)
マレイン酸クロルフェニラミン	2 mg	(生理活性成分)
エリスリトール	50 mg	(矯味、矯臭成分)
グリチルリチン酸ジカリウム	0.5 mg	(矯味、矯臭成分)
小麦胚芽油	100 mg	(内層)
合 計	353 mg	

【0060】別に、上記実施例4において、75μmの篩を通過させたマレイン酸クロルフェニラミンを、上記ゼラチン分散液に代えて、小麦胚芽油液に分散させた以外は、実施例4と同様に操作して比較例4の固形製剤を調製した。実施例4及び比較例4の固形製剤を6人のパネラーが咀嚼し、咀嚼した後の口内の不快感を経時的に評価した。判定は以下の判定基準に従って判断した。

カリウム0.4gを小麦胚芽油200gにホモミキサーを用いて分散させて均一な溶液状の小麦胚芽油液とした。上記ゼラチンの分散液を直径12mmのアルミ製のカプセル用の型に押し出し、次いで、上記小麦胚芽油液をノズルによって押し出して注入し、充填、冷却、乾燥して、液状の小麦胚芽油液の充填されたゼラチンのゲル状外層を有する実施例4の固形製剤(ゲル状組成物)を得た。この実施例4の製剤1個あたりの組成を以下に示す。

【0059】

【0061】<判定基準>

- + : 苦味をかなり感じる
- ± : 苦味を僅かに感じる
- : 苦味は感じられない

【0062】

【表4】

パネル	咀嚼直後		咀嚼10秒後		咀嚼15秒後	
	実施例4	比較例4	実施例4	比較例4	実施例4	比較例4
1	-	±	-	±	-	+
2	-	±	-	±	-	+
3	-	±	-	+	±	+
4	-	±	-	±	-	+
5	-	-	-	±	-	+
6	-	±	-	±	-	+

【0063】表4の結果から認められるように、比較例4においては、咀嚼直後に既に苦味を感じているパネラーがいたが、実施例4では認められなかった。また、経時的な観点では、実施例4は咀嚼から内服を完了するまでの間、殆ど不快感を感じさせないことが推察される。

【0064】[実施例5及び比較例5] 生理活性成分としてアセトアミノフェン、無水カフェイン、塩酸エフェドリン、リン酸ジヒドロコデインを選択し、予め、目開き75μmの篩を通過させた。その20g(アセトアミノフェン)、3g(無水カフェイン)、0.1g(塩酸エフェドリン)、0.01g(リン酸ジヒドロコデイン)をそれぞれ計量し、予めゼラチン200g、グリセリン80g、水200g、パラオキシ安息香酸エチル

1.5gを加熱して均一とした溶液に加えて、更に攪拌

して、均一なゼラチン分散液を得た。一方、キシリトールを粉碎し、これを篩下して75μm以下の分画を100g、アスパルテーム0.4g、香料0.38gをサフラワー油200gにホモミキサーを用いて分散させて均一な溶液状のサフラワー油液とした。上記ゼラチンの分散液を短径10mm、長径15mmのアルミ製のカプセル用の型に押し出し、次いで、上記サフラワー油液をノズルによって押し出して注入し、充填、冷却、乾燥して液状のサフラワー油液の充填されたゼラチンのゲル状外層を有する実施例5の固形製剤(ゲル状組成物)を得た。この実施例5の製剤1個あたりの組成を以下に示す。

【0065】

ゼラチン	200 mg	(外層)
グリセリン	80 mg	(外層)
パラオキシ安息香酸エチル	1.5 mg	(外層)

アセトアミノフェン	20 mg	(生理活性成分)
無水カフェイン	3 mg	(生理活性成分)
塩酸エフェドリン	0.1 mg	(生理活性成分)
リン酸ジヒドロコデイン	0.01 mg	(生理活性成分)
キシリトール	50 mg	(矯味、矯臭成分)
アスパルテーム	0.2 mg	(矯味、矯臭成分)
サフラワー油	100 mg	(内層)
香料	0.19 mg	(内層)
合 計	455 mg	

【0066】別に、実施例5において、75μmの篩を通過させたアセトアミノフェン、無水カフェイン、塩酸エフェドリン、リン酸ジヒドロコデインを、上記ゼラチン分散液に代えて、上記サフラワー油液に分散させた以外は、実施例5と同様に操作して比較例5の固形製剤を調製した。実施例5及び比較例5の固形製剤を6人のパネラーが咀嚼し、咀嚼した後の口中的不快感を経時的に

評価した。判定は以下の判定基準に従って判断した。

【0067】<判定基準>

- +: 苦味をかなり感じる
- ±: 苦味を僅かに感じる
- : 苦味は感じられない

【0068】

【表5】

パネル	咀嚼直後		咀嚼10秒後		咀嚼15秒後	
	実施例5	比較例5	実施例5	比較例5	実施例5	比較例5
1	-	+	-	+	-	+
2	-	+	-	+	-	+
3	-	±	-	+	±	+
4	-	±	-	±	-	+
5	-	+	-	+	-	+
6	-	±	-	±	±	+

【0069】表5の結果から認められるように、比較例5においては、咀嚼直後に既に苦味を感じているパネラーがいたが、実施例5では認められなかった。また、経時的な観点では、実施例5は咀嚼から内服を完了するまでの間、殆ど不快感を感じさせないことが推察される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の内服用固形製剤の構成を説明する説明

図である。

【符号の説明】

- 1 内服用固形製剤
- 2 内層
- 3 外層
- 3a 生理活性成分

【図1】

